

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 7/48	A1	(11) 国際公開番号 WO97/35618 (43) 国際公開日 1997年10月2日(02.10.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00488 (22) 国際出願日 1997年2月21日(21.02.97) (30) 優先権データ 特願平8/66077 1996年3月22日(22.03.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 花王株式会社(KAO CORPORATION)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 村瀬幸利(MURASE, Takatoshi)[JP/JP] 長谷 正(HASE, Tadashi)[JP/JP] 時光一郎(TOKIMITSU, Ichiro)[JP/JP] 〒321-34 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 研究所内 Tochigi, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)	(81) 指定国 CN, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: DERMATOLOGIC PREPARATION (54)発明の名称 皮膚外用剤 (57) Abstract A dermatologic preparation containing an NFkB activation inhibitor and usable for preventing or ameliorating epidermolysis, pachymenia, skin chopping, disorder of skin texture, pigmentation, degeneration or breakdown of corium constituents, and pruritus, thus being useful for various skin troubles.		

(57) 要約

本発明は、NFκB活性化抑制物質を含有する、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善用皮膚外用剤に関する。この外用剤は皮膚の各種トラブルに対して有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SS	スウェーデン
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	ST	サントメ・プリンシペ
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	US	アメリカ合衆国	TM	トルクメニスタン
CC	中東	IT	イタリア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CH	スイス	KR	韓国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コートジボワール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	LI	リビア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	LT	リトアニア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

皮膚外用剤

技術分野

本発明は、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、色素沈着等に代表される各種皮膚トラブル等の予防・改善に有用な皮膚外用剤に関する。

背景技術

近年、健康で美しい肌を保つことが老若男女を問わず重大な関心事となっている。ところが肌は温度、湿度、紫外線、加齢、疾病、ストレス、食習慣等により微妙な影響を受け、そのため肌の諸機能の減退、肌の老化、種々のトラブルが発生し、外見的にも種々の変化をきたし、それは更に人々に精神的ストレスをも与えることがある。また、皮膚の老化の典型の一つは「しみ（色素沈着）」の形成であり、これらは特に女性にとって美容上の大きな悩みの一つとなっている。

皮膚は解剖学的に表面から順に表皮、真皮、皮下組織に分類され、表皮はその大部分がケラチノサイトから成り、これに色素細胞（メラノサイト）、ランゲルハンス細胞などが混在している。光学顕微鏡下では表皮は基底層、有棘層、顆粒層、角層の4層に分けられる。ケラチノサイトは最下層である基底層でほぼ一定のサイクルで分裂し、基底層から順次押し上げられる（角化）。この過程に伴ってケラチノサイトは次第に扁平化していき、角層においては薄い平板状の構造となる。そして最外層の角層は順にいわゆる垢として剥がれていく。

一方、表皮の下層に位置する真皮には線維芽細胞や肥満細胞が、コラーゲンやエラスチンといった細胞外マトリックスと呼ばれる蛋白質に囲まれる形で存在している。また真皮には微小血管が多数入り組んでいる。

皮膚においては上記のような細胞や蛋白質が密接に連携し合い、健康で美しい肌を維持している。しかし、加齢や外部環境により皮膚は徐々にその機能や性状、構造、外観等に変化をきたし、感覚的には過敏、痒みを感じたり、外見的にもしみ（色素沈着）の増加、更に肌のきめの乱れや、角化異常に基く肌荒れが生じたりすることがある。これらの諸現象は疾病とは異なり、それ自体によって日常生

活に支障を来すものではないが、美容上あるいは精神的な観点からすると極めて重大な問題であり、若々しく健康な肌をいつまでも維持することは誰もが望むことである。

日常の皮膚の過敏や痒みなどは、種々の要因、例えば石鹼やシャンプー、リンス、シェービング、摩擦、乾燥、温度変化、日光などにより起こり得るもので、疾患といえるほどのものではないため、これまであまり重要視されてこなかった。過度の痒みや発熱に対し、従来より医薬品として用いられている抗ヒスタミン剤やステロイド剤、イブプロフェン等の解熱鎮痛剤が使用される程度である。最近ではサブスタンスPアンタゴニストが敏感肌に対して有効であるとの報告がある（特開平7-304649号公報）。

「肌のきめ」についての厳密な定義は無いが、これはしわのように外見的に皮膚に深い凹凸が認められるものではないが、表皮で微細な角層の乱れが生じ、その結果、皮膚の光沢や肌触りなどに影響が現れるものと概ね理解できる。このような肌のきめの乱れや角化異常に基く肌荒れも、上記のような何らかの生体の内因的要因あるいは環境的要因により、表皮角化細胞の増殖角化周期が変化することがその一因と考えられる。

老化のメカニズムは明らかではないが、皮膚は生体の最外層に位置して、生体防御の最前線の役割を担っていることから、環境因子による障害の蓄積が皮膚加齢現象の促進に大きく作用していると考えられる。皮膚老化の典型的症状の一つであるしみのような色素沈着は、表皮内でメラノサイトにより合成されるメラニン色素が増加することにより発生し、その発症機序については紫外線、女性ホルモン、遺伝的要因などの関与が指摘されているが、未だ十分解明されていない。そのため、これまではメラニンの生成抑制や既成メラニンの還元などを目的とした薬剤が美白剤として研究されてきており、これまでにアルブチンやコウジ酸、ビタミンC、カンゾウエキス（特開昭63-23809号、特開平1-149706号公報）、カッコン（特開昭64-16709号公報）、ヒドロキシスチルベン（特開昭64-38009号公報）、3-ヒドロキシクロモン（特開昭55-111410号、特開昭55-143908号公報）、イソフラボン（特開昭58-225004号公報）などが提案されている。

表皮の下層に位置する真皮も内因的要因及び外因的要因の影響を受けることにより、真皮成分のDNA-蛋白質クロスリンク（架橋結合）、コラーゲンやエラスチンなどの蛋白質クロスリンクの障害、変性、SOD（スーパーオキシドジムスターゼ）などの抗酸化酵素の不活化、細胞成分の膜脂質過酸化とその結果としての細胞機能の劣化などを惹起し、その結果として皮膚全体の機能や性状、外見にも影響を与えることから、真皮の状態を健常に保つことは、外観的にも機能的にも健常な肌を維持することにつながるものと考えられる。

従って、本発明の目的は、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善に有用な皮膚外用剤を提供することにある。

発明の開示

このような実状において、本発明者は、皮膚の性状や機能について研究を進めていく過程で、発赤、腫脹、発熱等の炎症の特徴を呈していない皮膚、すなわち健常で外観的には炎症症状を伴わない皮膚において、しみの形成、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、真皮構成成分の変性や破壊が起きる際に、NF κ Bの活性化が極めて大きな影響を与えていることを見出し、また、NF κ Bの活性化を抑制する物質（NF κ B活性化抑制物質）が皮膚におけるしみの形成、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、真皮成分の変性や破壊を有効に防止することが可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、NF κ B活性化抑制物質を含有する、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善用皮膚外用剤を提供することにある。

また、本発明は皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善剤としてのNF κ B活性化抑制物質の使用を提供するものである。

さらに本発明はNF κ B活性化抑制物質を含有する組成物を皮膚に適用することを特徴とする皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

発生、分化、増殖、恒常性の維持などの高次の生命現象は、ある特定の遺伝的プログラムに従って正確に行われるが、それは個々の細胞における特異的な遺伝子の発現調節を通した細胞レベルにおける活性化、分化、増殖によって制御されている。これらの変化は遺伝情報の発現が起こるべき細胞へ、その外界からサイトカインやホルモンなどの刺激が加わり、細胞膜上に受容体に結合することにより始まり、種々の生化学的反応を経て最終的に核にシグナルを伝達し、遺伝子発現の変化を引き起こす。このような遺伝子発現の制御は主として遺伝子の転写レベルで行われていることが知られている。

外界からの刺激によって発現誘導される遺伝子群は、刺激により迅速に再活性化されうる状態にある。どの遺伝子が選択的に活性化されるかは遺伝子の発現制御領域に存在する特別な塩基配列及びこれらのシスエレメントに特異的に結合する転写調節因子が存在するか否かによって決定される。つまり外界からの刺激によって転写調節因子が量的又は質的に活性化すれば遺伝子の発現が起こると考えられている。

転写調節因子のうちNF κ Bはp50及びp65の2種類のサブユニットから成る蛋白質であり、非刺激時には阻害蛋白質I κ Bと結合して細胞質に存在しているが、IL-1やTNF- α などによる刺激が加わると、それにより活性化されたキナーゼによりI κ Bが不活性化され、放出されたNF κ Bが核へ移行して転写の活性化が起こると考えられている。

NF κ Bにより活性化される、すなわち発現制御配列にNF κ Bの結合するシスエレメントを持つ遺伝子は、IL-1、IL-6、IL-8、IFN- β 、ELAM-1、ICAM-1など免疫・炎症反応に関与するサイトカインや接着分子などに関するものが多いことが知られている。また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)やヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-I)、サイトメガロウイルス(CMV)、アデノウイルスなどは宿主細胞のNF κ Bによりその転写が活性化され、ウイルスの増殖と感染の拡大が進むと考えられており、従って、NF κ Bの活性化抑制物質は、HIV、HTLV-I、CMV、アデノウイルス

などのウイルス感染症の治療に有効であると期待されている（実験医学：9巻16号，68-，1991；Annu. Rev. Immunol.：12巻，141-，1994、Advances in Immunology：58巻，1-）。

このような疾病制御の観点から、これまでにNF κ Bの活性化を抑制する物質の探索が行われ、本出願人によって見出された没食子エステル、ガロイル基を有するタンニン類及びヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類、さらにN-アセチルシステインやピロリジンジチオカーバメート（The Journal of Immunology, 1994, 153:2681-）、アスピリンやサリチル酸ナトリウム（Science, 1994, 265(12):956-）、ベンゾキノン誘導体（JP7291860、JP7291859）、バナジウムコンプレックス（DE4336642）、ペルバナデート（J. Biological chem., 270(18)10631-10639, 1995）、フェニルアルシンオキシド（J. Biological chem., 270(18)10631-10639, 1995）、サイクリックイミド誘導体（W09501348）、トシルフェニルクロロメチルケトン、ジイソクマリン、 α -トコフェリルサクシネート、ペントキシフィリンなどが報告されている。しかし、NF κ Bの活性化が各種皮膚トラブルに関与していることはまだ知られておらず、従ってNF κ B活性化抑制物質を含有する本発明の皮膚外用剤もまだ提案されていない。

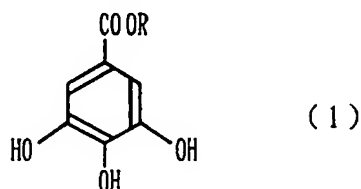
また、没食子酸エステルは、従来から抗酸化作用、血小板凝集抑制作用、美白作用、線維化抑制作用、コラゲナーゼ阻害作用、ペルオキシダーゼ阻害作用などを有することが知られているが、NF κ B活性化抑制作用については全く知られていない。

また、ガロイル基を有するタンニン類又はヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類は、タンパク質凝集作用、止血作用、抗酸化作用、黄色ブドウ球菌や緑膿桿菌等の細菌に対する殺菌作用などを有するものがあることが知られているが、NF κ B活性化抑制作用については全く知られていない。

本発明で用いられるNF κ B活性化抑制物質は特定の物質に限定されるものではないが、経皮吸収性を考慮すると、特に非蛋白性物質が好ましく、例えば、没食子酸エステル、ガロイル基を有するタンニン類、ヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類、N-アセチルシステイン、ピロリジンジチオカーバメート、ベンゾキノン誘導体、バナジウムコンプレックス、サイクリックイミド誘導体、

トシルフェニルクロロメチルケトン、ジイソクマリン、 α -トコフェリルサクシネート、ペントキシフィリンなどを挙げることができる。

ここで、没食子酸エステルとしては、次の一般式(1)



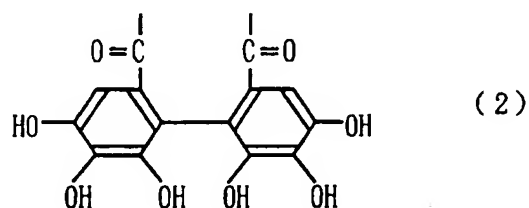
〔式中、Rはヒドロキシ基が置換していてもよい炭素数1～24の直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基を示す〕

で表される没食子酸エステルが好ましい。

一般式(1)で表される没食子酸エステルにおいて、Rはヒドロキシ基が置換していてもよい炭素数1～24の直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基を示すが、特に炭素数1～10のヒドロキシ基を有していてもよいアルキル基が好ましい。Rとして具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*t*-ペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、ノナデシル基、イソヘキシル基、2-エチルヘキシル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、オレイル基、リノレイニル基、3, 5, 5-トリメチルヘキシル基、3, 7-ジメチルオクチル基、3, 7, 11-トリメチルドデシル基、3-メチル-2-ブテニル基、3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、8-ヒドロキシオクチル基、10-ヒドロキシデシル基、11-ヒドロキシウンデシル基、12-ヒドロキシデシル基、12-ヒドロキシオクタデシル基等を挙げることができる。本発明においては、このうち直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましい。すなわち没食子酸エステルとしては没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸*n*-プロピル、没食子酸イソプロピル、没食子酸ブチル、没食子酸オクチル等が好ましい。これらの化合物は公知の方法により合成することができる。

ガロイル基を有するタンニン類としては、ガロタンニン（ガロイルタンニン）、すなわち加水分解により構成酸として没食子酸を生成するタンニン類、及びガロイル基とヘキサヒドロキシジフェノイル基とを有するタンニン類が挙げられ、より具体的にはグルコースやハマメロース、キシロース、メチルグルコシド、サリドロシオド、1, 5-アンヒドログルチトール、プロトクエルチトール、キナ酸、シキミ酸の水酸基が種々の程度にガロイル化されたものや、タンニン酸と呼ばれるそれらの各種混合物などが挙げられる。当該ガロタンニンの具体例としては、1, 2, 3, 6-テトラガロイルグルコース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタガロイルグルコース、3, 4-ジガロイルシキミ酸、ハマメリタンニン等が挙げられる。この他にガロイル基を有するタンニンとしては、アッサミカインA、アッサミカインBなどが挙げられる。

ヘキサヒドロキシジフェノイル基 (2)



を有するタンニン類としては、エラージタンニン、すなわち2個のガロイル基が酸化的に縮合したヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニンが挙げられ、具体的には、ステノフィニンA、ブニカラジン、サンギンH-11などが挙げられる。また、ガロイル基とヘキサヒドロキシジフェノイル基とを有するタンニン類としては、オイゲニン、ブニカコルテインA、ブニグルコニン、ステノフィラニンAなどが挙げられる。

これらの各種タンニン類は、いずれも没食子や五倍子等の植物に含まれていることから、常法に従って抽出、単離することができる他、グルコース、キシロース、シキミ酸等の水酸基を常法により適宜ガロイル化することにより得ることができる。

以上のような没食子酸エステルや分子内にガロイル基やヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類はNF κ B活性化抑制剤として有効であるが、前

記の没食子酸の直鎖アルキルエステルが特に有効である。

このようなNFκB活性化抑制物質の使用量は、皮膚外用剤中0.000001～10重量%が好ましく、0.0001～1重量%が特に好ましい。

本発明の皮膚外用剤には、通常の皮膚外用剤に配合される添加剤、例えば水吸収性ゲル化剤、親油性ゲル化剤、水吸収性活性成分、親油性活性成分、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、充填剤、カラーリング物質を配合することができる。これらの添加剤の配合量は、通常外用剤において使用されている量であり、皮膚外用剤中0.01～20重量%とすることができる。

オイル類としては、鉱物油（ワセリン油等）、植物油（ヒマワリ油等）、動物油、合成油（プルセリン油等）、シリコン含有油、及びフッ素化油（パーフルオロポリエーテル等）などが挙げられる。また、これらのオイル類には、脂肪アルコール及び脂肪酸（ステアリン酸等）を併用することができる。

乳化剤としては、グリセロールステアレート、ポリソルバート60、PEG-6/PEG-32/グリコールステアラート混合物（Gattefosse社製：商品名Tefose）等が挙げられる。溶媒としては低級アルコール等が挙げられ、特にエタノール及びイソプロパノールが好ましい。水吸収性ゲル化剤としてはカルボキシビニルポリマー、アクリルコポリマー、ポリアクリルアミド、多糖類、天然ゴムが挙げられる。親油性ゲル化剤としては変性クレイ、脂肪酸の金属塩、疎水性シリカ等が挙げられる。

水吸収性活性成分としては、蛋白質、蛋白質加水分解物、アミノ酸、ポリアルコール、尿素、アラントイン、糖類及びその誘導体、ビタミン類、ヒドロキシ酸等が挙げられる。親油性活性成分としてはレチノール及びその誘導体、トコフェロール及びその誘導体、必須脂肪酸、セラミド類、精油、サリチル酸及びその誘導体等が挙げられる。

薬剤としては、抗バクテリア剤、抗菌剤、抗炎症剤、抗痒疹剤、抗ウイルス剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、抗酸化剤、抗皮脂剤、ふけ止め剤、抗にきび剤及び保湿剤から選ばれる1種又は2種以上が挙げられる。抗バクテリア剤としては、クリンダマイシンフォスフェート、エリスロマイシン、テトラサイクリン系抗生物質等が挙げられる。抗菌剤としては、エコナゾール、ケトコナゾール、

ミコナゾール及びその塩類等のイミダゾール型化合物；アンフォテリシンB等のポリエン化合物；テルビナフィン、オクトピロックス等のアリスアミン類などが挙げられる。抗炎症剤としては、ヒドロコチゾン、ベタメタゾン等のステロイド剤；イブプロフェン及びその塩、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、グリチルリチン酸等が挙げられる。抗痒疹剤としては、テナルジン、トリメブラジン、シプロヘプタジン等が挙げられる。抗ウイルス剤としては、アシクロビル等が挙げられる。

角質溶解剤としては、 α -ヒドロキシカルボン酸及びその塩、 β -ヒドロキシカルボン酸及びその塩、 β -ケトカルボン酸及びその塩、アミド、エステル、例えばグリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸等のヒドロキシ酸類；果物酸、 n -オクタノイル-5-サリチル酸等が挙げられる。抗フリーラジカル剤としては、 α -トコフェロール及びそのエステル類、スーパーオキシドジスムターゼ類、金属キレート剤、アスコルビン酸及びそのエステル等が挙げられる。

抗皮脂剤としては、プロゲステロン等が挙げられる。ふけ止め剤としては、オクトピロックス、ジンクピリチオン等が挙げられる。抗にきび剤としては、レチノイン酸、過酸化ベンゾイル等が挙げられる。保湿剤としては、天然及び合成セラミド類、ヒアルロン酸、コレステロール及びその塩、コラーゲン類等が挙げられる。

本発明の皮膚外用剤は、通常の局部適用の皮膚外用剤と同様の形態とすることができ、常法に従って調製することができる。皮膚外用剤の形態としては、ローション等の水性又は水-アルコール性溶液；水相（H）中への脂肪相（E）の分散（H/E）により調製された油中水型の液状又は半液状エマルジョン、逆相（E/H）により調製された水中油型の液状又は半液状エマルジョン；柔軟な粘稠度を有するクリームタイプ又はゲルタイプエマルジョン；マイクロエマルジョン；水性ゲル分散物、無水ゲル分散物、小胞性分散物などが挙げられる。エマルジョンにおける脂肪相の割合は、本発明の皮膚外用剤中5～80重量%が好ましく、特に5～50重量%が好ましい。

本発明の皮膚外用剤は、顔、手、足又は体の洗浄用、保護用、治療用、ケア用クリーム（例えばデИАンドナイトクリーム、メイクアップ落としクリーム、フ

ファンデーションクリーム、サンスクリーンクリーム)、リキッドファンデーション、メイクアップ落としローション、スキンケアボディーローション、サンスクリーンローション、スキンケアローション、ゲル又はフォーム等に用途に応じて調製される。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

試験例 1

NF κ B 活性化抑制試験:

コンフルエントに達した血管内皮細胞を表 1 に示す被験物質 (10 μ M) で 15 時間処理した後、IL-1 α (2.5 ng/ml: 最終濃度) で刺激した。1 時間後に細胞を回収し、常法に従って核蛋白質を抽出した。得られた核蛋白質は Poly (dI-dC) 存在下、予め³²P でラベルした DNA プローブ (NF κ B Consensus Oligonucleotide) と 20 分間インキュベートし、反応停止後ポリアクリルアミドゲル電気泳動に供し、終了後オートラジオグラフィーを行い、DNA プローブの移動度の変化から NF κ B 活性化抑制効果を評価した。評価は、バイオイメーjing アナライザー BAS 2000 (フジフィルム社製) により、各バンドの放射活性を測定し、IL-1 無刺激のときの NF κ B の放射活性の値、IL-1 刺激のみした場合の放射活性の値から、各被験物質で処理した場合の NF κ B の活性化の程度を抑制率として算出することにより行った。その結果を表 1 に示す。

表 1

被 験 物 質	NF κ B活性化抑制率 (%)
IL-1 (-)	100
IL-1 (+)	0
没食子酸メチル	58
没食子酸エチル	56
没食子酸プロピル	59
没食子酸オクチル	65
没食子酸イソプロピル	50
1,2,3,6-テトラガロイルグルコース	35
1,2,3,4,6-ペンタガロイルグルコース	41
3,4-ジガロイルシキミ酸	25
ハマメリタンニン	44
オイゲニン	23

この結果、没食子酸エステル、ガロイル基を有するタンニン類及びヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類が優れたNF κ B活性化抑制作用を有することが判明した。

試験例2 皮膚剥離に対するNF κ B活性化抑制物質の効果：

白色モルモットの背部を毛刈りした後、1 cm² にNF κ B活性化抑制物質（100 mM：10 μ l）を塗布し、その2時間後に1% SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）水溶液をしみ込ませたパッチテスト用シールを30分間貼布し、その後、再度被験物質を塗布した。この操作を7日間繰り返し、7日後に皮膚を採取し、H-E染色を行い、顕微鏡により写真撮影後、表皮の肥厚及び剥離状態を測定、観察した。尚、表皮の厚さは写真上での実測値、剥離の程度は目視による相対比較で、SDS未処理のコントロールを1とし、SDS処理（SDS+エタノール）した状態を4とした4段階で評価した。その結果を表2に示す。

表 2

塗布サンプル	表皮厚 (mm)	剝離の程度
SDS+エタノール	3.9	4
コントロール (SDS未処理)	1.5	1
SDS+没食子酸ブチル	1.9*	2

* P<0.05

試験例3 きめの乱れに対するNF κ B活性化抑制物質の効果:

ヒトの皮膚1cm²にNF κ B活性化抑制物質(100mM:15 μ l)を塗布し、その2時間後にその部位に乾燥窒素ガスを30分間吹きつけた。この操作を10日間繰り返し、10日後の皮膚について、ハイドロフィリックエクザフレックス親水性ビニルシリコーン印像剤((株)デーシー社製)を用いて皮膚のレプリカを採取した。このレプリカから肌のきめの程度を、悪いものを1とし、良いものを5とした5段階で目視判定した。その結果を表3に示す。

表 3

塗布サンプル	きめの程度
コントロール(正常皮膚)	4.2
窒素ガスのみ	2.1
窒素ガス+N-アセチルシステイン	3.4
窒素ガス+没食子酸ベンチル	3.5

試験例4 痒みに対するNF κ B活性化抑制物質の効果:

Ba1b/cマウスの背部にNF κ B活性化抑制物質(100mM:15 μ l)を塗布し、その2時間後にヒスタミン溶液を皮内注射し、その後1時間に亘りマウスの行動をビデオに録画した。マウスがヒスタミン投与部位を掻いている時間をビデオ画像からカウントし、痒みに対する効果を評価した。その結果を表4に示す。

表 4

塗布サンプル	掻いた時間 (秒)
未塗布	7 0
コントロール	3 3
没食子酸ブチル	4 6 *
ガロイルグルコース	5 2 *

* $P < 0.05$

試験例 5 色素沈着に対するNF κ B活性化抑制物質の効果：

褐色モルモットの背部毛をバリカンとシェーバーにて丁寧に剃毛した後、
1. 5 cm四方に8分割した。各々の部位に評価試料（100 ml/エタノール溶液、
20 μ l）を塗布し、その2時間後に塗布した試料をエタノールで拭き取り、色
素沈着を促進させるためにUVB領域の紫外線を最小紅斑量（MED）の0.3
倍量を照射し、UV照射後再度評価試料を塗布した。この操作を7日間繰り返し、
それ以降は試料のみを1週間連続塗布し、2週間後に色素沈着量を調べた。尚、
コントロールとして、試料の代わりにエタノールを塗布し、効果を評価した。そ
の結果を表5に示す。

評価は、色差計により測定を行い、得られたマンセル値からL*値を算出
し、UVB照射2週間後のL*値からUVB照射前のL*値を差し引いた値
（ ΔL^* ）を求め、色素沈着の程度を比較した。- ΔL^* 値が大きいほど色素沈
着の程度が強いことを示す。

$$\Delta L^* = (\text{UVB照射後のL}^*\text{値}) - (\text{UVB照射前のL}^*\text{値})$$

表 5

塗布サンプル	- ΔL^* 値
エタノール	5. 5
ガロイルグルコース	3. 0 *
没食子酸メチル	2. 3 *

* $P < 0.05$

試験例 6 真皮成分の破壊に対するNF κ B活性化抑制物質の効果：

ヘアレスラットの背部1×1 cm四方あたりに評価試料（1%／エタノール溶液、20 μl）を塗布し、その2時間後に塗布した試料をエタノールで拭き取り、真皮成分の変性を加速させるためにUVB領域の紫外線を最小紅斑量（MED）の0.3倍量を照射し、UV照射後再度評価試料を塗布した。この操作を20日間繰り返した後採剤し、マッソン・トリクローム染色を行い、画像解析装置を用いて単位面積当たりの青色に染色された膠原線維の割合を解析した。膠原線維の変性度が高いほど単位面積当たりの青色の割合が低くなる。尚、コントロールとして試料の代わりにエタノールを塗布し、評価した。その結果を表6に示す。

表 6

塗布サンプル	青色度 (%)
エタノール	65
ガロイルグルコース	74*
没食子酸メチル	70*
UVB未照射	85

* P<0.05

常法に従って実施例1～16の皮膚外用剤を調製した。

実施例1 スキンローション：

NFκB活性化抑制剤（フェニルアルシンオキシド）	0.5（重量%）
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	15
プロピレングリコール	4
イソプロピルパルミテート	3
ラノリン	1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
香料、色素	微量
精製水	残量

実施例2 パック剤：

NFκB活性化抑制剤（ペントキシフィリン）	0.9（重量%）
ポリビニルアルコール	20

グリセリン	5
エタノール	16
香料、色素	微量
精製水	残量
実施例3 フェースケアゲル：	
NF κ B活性化抑制剤（ジイソクマリン）	1（重量%）
ヒドロキシプロピルセルロース	1
酸化防止剤	0.05
イソプロパノール	40
防腐剤	0.3
精製水	残量
実施例4 フェースケアクリーム：	
NF κ B活性化抑制剤（没食子酸ペンチル）	0.2（重量%）
スクワラン	5
ステアリン酸	2
グリセリンモノステアレート	10
エタノール	2
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
セタノール	2
オリーブ油	3
ワセリン	5
セラミド	1
香料、色素	微量
精製水	残量
実施例5 化粧水：	
NF κ B活性化抑制剤	
（ピロリジンジチオカーバメート）	0.1（重量%）
1,3-ブチレングリコール	6.5
ポリオキシエチレンソルビタン	

モノラウリン酸エステル	1. 3
エタノール	8
防腐剤	微量
香料	微量
精製水	残量
実施例 6 クリーム：	
NFκB活性化抑制剤（フェニルアルシンオキシド）	0. 5（重量％）
コレステロール	0. 5
コレステロールイソステアレート	1
ポリエーテル変性シリコーン	1. 5
環状シリコーン	2 0
メチルフェニルポリシロキサン	2
メチルポリシロキサン	2
硫酸マグネシウム	0. 5
エタノール	3
カルボキシメチルキチン	0. 5
香料、色素	微量
精製水	残量
実施例 7 クリーム（水中油型エマルジョン）：	
NFκB活性化抑制剤（ヘプチルガレート）	0. 0 1（重量％）
NFκB活性化抑制剤 （ピロリジンジチオカーバメート）	0. 1
グリセロールステアレート	2
Tween 6 0	1
ステアリン酸	1. 4
トリエタノールアミン	0. 7
カルボメール	0. 4
カリテナッツバターの液体成分	1 1. 5
パーヒドロスクアレン	1 2. 5

酸化防止剤	0. 0 4
香料	微量
防腐剤	微量
精製水	残量

【 0 0 5 0 】

実施例 8 スキンローション：

NF κ B 活性化抑制剤 (フェニルアルシンオキシド)	0. 5 (重量%)
NF κ B 活性化抑制剤 (没食子酸ブチル)	0. 0 5
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	1 5
プロピレングリコール	4
イソプロピルパルミテート	3
ラノリン	1
コレステロールイソステアレート	0. 5
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 1
セラミド	0. 2
パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
香料、色素	微量
精製水	残量

実施例 9 化粧水：

NF κ B 活性化抑制剤 (α -トコフェリルサクシネート)	0. 2 (重量%)
10-ヒドロキシウンデカン酸	0. 7 5
9-ヒドロキシウンデカン酸	0. 2 0
8-ヒドロキシウンデカン酸	0. 0 5
アルギニン	0. 4
リジン	0. 4
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (40EO)	1. 5
メチルポリシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン)	
シロキサン共重合体 (SH3775C, 東レ・ダウコーニング社製)	0. 6

グリセリン	5. 0
1, 3-ブチレングリコール	3. 0
グリシンベタイン	0. 2
クエン酸3ナトリウム	0. 9
クエン酸	0. 4
尿素	0. 5
ϵ -アミノカプロン酸	0. 1
エタノール	5. 0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

実施例 10 化粧水：

NF κ B活性化抑制剤（没食子酸エチル）	0. 1（重量%）
10-ヒドロキシウンデカン酸	0. 89
9-ヒドロキシウンデカン酸	0. 20
8-ヒドロキシウンデカン酸	0. 02
トリエタノールアミン	0. 4
水酸化カリウム	0. 2
ポリオキシエチレンイソセチルエーテル（20EO）	0. 3
ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸 ナトリウム（8EO）	0. 3
ポリオキシエチレンジアルキルリン酸ナトリウム（10EO）	0. 1
ポリエチレングリコール1500	2. 0
ポリオキシエチレンメチルグルコシド（10EO）	1. 5
ジプロピレングリコール	0. 5
リン酸水素2ナトリウム	0. 5
コハク酸	0. 3
エタノール	10. 0
ローヤルゼリーエキス	2. 0

セラミド	1. 0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

実施例 11 ジェル：

NF κ B活性化抑制剤 (α -トコフェリルサクシネート)	0. 2 (重量%)
10-ヒドロキシウンデカン酸	1. 7
9-ヒドロキシウンデカン酸	0. 2
8-ヒドロキシウンデカン酸	0. 1
ポリオキシエチレンイソセチルエーテル (20EO)	1. 0
ポリオキシエチレントリアルキルリン酸ナトリウム (10EO)	1. 0
ソルビトール	0. 5
1, 3-プロパンジオール	0. 5
キサントガム	0. 5
チューベロースポリサッカライド	3. 0
カルボキシビニルポリマー (カーボボール940, グッドリッチ社製)	0. 2
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 1
水酸化カリウム	0. 9
アラントイン	0. 1
タンニン酸	0. 2
エタノール	20. 0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

実施例 12 ジェル：

NF κ B活性化抑制剤 (ピリジンジチオカーバメート)	0. 05 (重量%)
10-ヒドロキシウンデカン酸	1. 5
9-ヒドロキシウンデカン酸	0. 4

8-ヒドロキシウンデカン酸	0.1
シリコン組成物 (KSG-17, 信越化学社製)	5.0
メチルポリシロキサン (KF96A-6cs, 信越化学社製)	15.0
メチルポリシロキサン (SH244, 東レ・ダウコーニング社製)	5.0
メチルポリシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン) シロ キサン共重合体 (SH3771C, 東レ・ダウコーニング社製)	2.0
メチルポリシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン) シロ キサン共重合体 (SH3775C, 東レ・ダウコーニング社製)	1.0
メチルセルロース	0.2
ヒドロキシエチルセルロースヒドロキシプロピルトリメチルアン モニウムクロリドエーテル (カチセロH-60, 花王社製)	0.02
酢酸dl- α -トコフェロール	0.05
グリチルレチン酸イソステアリル	0.1
イソプロピルメチルフェノール	0.1
EDTA	0.1
エタノール	5.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

実施例13. 乳液:

NF κ B活性化抑制剤 (没食子酸ブテニル)	0.05 (重量%)
10-ヒドロキシウンデカン酸	1.07
9-ヒドロキシウンデカン酸	0.36
8-ヒドロキシウンデカン酸	0.07
N-(3-ヘキサデシロキシ-2-ヒドロキシプロピル) -N-2-ヒドロキシエチルデカナミド	0.5
N-(3-ヘキサデシロキシ-2-ヒドロキシプロピル) -N-2-ヒドロキシエチルヘキサデカナミド	1.0
N-(3-テトラデシロキシ-2-ヒドロキシプロピル)	

-N-2-ヒドロキシエチルデカナミド	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (10E0)	1.0
メチルポリシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン)	
シロキサン共重合体 (SH3775C, 東レ・ダウコーニング社製)	1.0
モノステアリン酸ソルビタン	0.2
ステアロイルメチルタウリンナトリウム	0.5
コレステロール	0.8
コレステロールイソステアレート	0.2
アルケニルコハク酸モノコレステリル	0.8
ステアリン酸	0.2
パルミチン酸	0.3
ミリスチン酸	0.1
ジカプリン酸ペンチルグリコール	4.0
メチルポリシロキサン (KF96A-500cs, 信越化学社製)	2.0
イソステアリルアルコール	1.2
セチルアルコール	1.0
グリセリン	3.5
乳酸	0.2
乳酸ナトリウム	0.3
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量
実施例 14 化粧水:	
NF κ B 活性化抑制剤 (ピリジンジチオカーバメート)	0.05 (重量%)
7-ヒドロキシオクタン酸	0.75
7-ヒドロキシノナン酸	0.20
7-ヒドロキシデカン酸	0.05
アルギニン	0.4
リジン	0.4

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (40E0)	1. 5
メチルポリシロキサン・メチル (ポリオキシエチレン) シロ キサン共重合体 (SH3775C, 東レ・ダウコーニング社製)	0. 6
マルチトール	5. 0
エチレングリコールモノエチルエーテル	0. 2
クエン酸 3 ナトリウム	0. 9
コハク酸	0. 4
尿素	0. 5
ϵ -アミノカプロン酸	0. 1
エタノール	5. 0
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 1
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

実施例 15 化粧水：

NF κ B 活性化抑制剤 (没食子酸メチル)	0. 0 2 (重量%)
1 1-ヒドロキシドデカン酸	0. 7 3
1 1-ヒドロキシトリデカン酸	0. 3 2
1 1-ヒドロキシテトラデカン酸	0. 0 3
ジイソプロパノールアミン	0. 4
水酸化カリウム	0. 2
ポリオキシエチレンイソセチルエーテル (20E0)	0. 3
ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン 酸ナトリウム (8E0)	0. 3
ポリオキシエチレンジアルキルリン酸ナトリウム (10E0)	0. 1
ポリエチレングリコール1500	2. 0
ポリオキシエチレンメチルグルコシド (20E0)	1. 5
イソプレングリコール	0. 5
リン酸水素 2 ナトリウム	0. 5

コハク酸	0. 3
エタノール	0. 0
酵母エキス	2. 0
アロエエキス	0. 2
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量
実施例 16 パック：	
NFκB活性化抑制剤（サイクリックイミド誘導体）	0. 05（重量％）
10-ヒドロキシウンデカン酸	4. 0
9-ヒドロキシウンデカン酸	0. 85
8-ヒドロキシウンデカン酸	0. 15
ポリビニルアルコール	
（ゴーセノールEG-30, 日本合成化学社製）	15. 0
カルボキシメチルキチン水溶液	
（キチンリキッドHV-10, 一丸ファルコス社製）	5. 0
トリグルコ多糖（ブルランPI-20, 林原社製）	0. 5
キサンタンガム	0. 5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0. 5
酸化チタン	15. 0
珪酸アルミニウムマグネシウム	1. 0
1-イソステアロイル-3-ミリストイル-グリセロール	1. 0
ジグリセリン	1. 5
ポリオキシエチレンイソセチルエーテル（20EO）	1. 0
エタノール	5. 0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残量

産業上の利用可能性

本発明の皮膚外用剤は、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善用として有用である。

請 求 の 範 囲

1. NF κ B活性化抑制物質を含有する、皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善用皮膚外用剤。
2. NF κ B活性化抑制物質の含有量が0.000001～10重量%である請求項1記載の皮膚外用剤。
3. NF κ B活性化抑制物質の含有量が0.0001～1重量%である請求項1記載の皮膚外用剤。
4. 更に、抗バクテリア剤、抗菌剤、抗炎症剤、抗痒疹剤、抗ウイルス剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、抗酸化剤、抗皮脂剤、ふけ止め剤、抗にきび剤及び保湿剤から選ばれる1種又は2種以上の薬剤を含有する請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚外用剤。
5. NF κ B活性化抑制物質が、没食子酸エステル、ガロイル基を有するタンニン類、ヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類、ピロリジンジチオカーバメート、ベンゾキノロン類、サリチル酸又はその塩、アセチルサリチル酸、バナジウムコンプレックス、ペルバナデート、フェニルアルシンオキシド、サイクリックイミド誘導体、トシルフェニルクロロメチルケトン、ジイソクマリン、 α -トコフェリルサクシネート及びペントキシフィリンから選ばれる1種又は2種以上の化合物である請求項1～4のいずれか1項記載の皮膚外用剤。
6. 皮膚剥離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善剤としてのNF κ B活性化抑制物質の使用。
7. NF κ B活性化抑制物質が、没食子酸エステル、ガロイル基を有するタンニン類、ヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類、ピロリジンジチオカーバメート、ベンゾキノロン類、サリチル酸又はその塩、アセチルサリチル酸、バナジウムコンプレックス、ペルバナデート、フェニルアルシンオキシド、サイクリックイミド誘導体、トシルフェニルクロロメチルケトン、ジイソクマリン、 α -トコフェリルサクシネート及びペントキシフィリンから選ばれる1種又は2種以上の化合物である請求項6記載の使用。
8. NF κ B活性化抑制物質を含有する組成物を皮膚に適用することを特徴とす

る皮膚剝離、肥厚、肌荒れ、きめの乱れ、色素沈着、真皮構成成分の変性・破壊又は痒みの予防・改善方法。

9. 該組成物中のNF κ B活性化抑制物質の含有量が0.000001～10重量%である請求項8記載の方法。

10. 該組成物中のNF κ B活性化抑制物質の含有量が0.0001～1重量%である請求項8記載の方法。

11. 該組成物が更に、抗バクテリア剤、抗菌剤、抗炎症剤、抗痒疹剤、抗ウイルス剤、角質溶解剤、抗フリーラジカル剤、抗酸化剤、抗皮脂剤、ふけ止め剤、抗にきび剤及び保湿剤から選ばれる1種又は2種以上の薬剤を含有する請求項8記載の方法。

12. NF κ B活性化抑制物質が、没食子酸エステル、ガロイル基を有するタンニン類、ヘキサヒドロキシジフェノイル基を有するタンニン類、ピロリジンジチオカルボメート、ベンゾキノン類、サリチル酸又はその塩、アセチルサリチル酸、バナジウムコンプレックス、ペルバナデート、フェニルアルシンオキサイド、サイクリックイミド誘導体、トシルフェニルクロロメチルケトン、ジイソクマリン、 α -トコフェリルサクシネート及びペントキシフィリンから選ばれる1種又は2種以上の化合物である請求項8記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ A61K45/00, A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ A61K45/00, A61K7/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-277918, A (Roussel Uclaf), October 24, 1995 (24. 10. 95), Page 2, paragraph (0003) & EP, 676194, A	5, 7
P,X	JP, 8-283137, A (Kao Corp.), October 29, 1996 (29. 10. 96), Claim (Family: none)	5, 7
P,A	JP, 8-319238, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), December 3, 1996 (03. 12. 96), Claim (Family: none)	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 20, 1997 (20. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

May 27, 1997 (27. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00488

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8 - 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 8-12 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁶ A61K45/00, A61K7/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁶ A61K45/00, A61K7/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 7-277918, A (ルセルーユクラブ) 24. 10月. 1995 (24. 10. 95) 第2頁【0003】の欄 & EP, 676194, A	5, 7
P, X	JP, 8-283137, A (花王株式会社) 29. 10月. 1996 (29. 10. 96) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	5, 7
P, A	JP, 8-319238, A (旭化成工業株式会社) 3. 12月. 1996 (03. 12. 96) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 05. 97

国際調査報告の発送日

27.05.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 8-12 の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。